УДК 517.977 + 616-006

ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Звягинцев А.И.

доктор экономических наук, кандидат физико-математических наук,

Михайловская военная артиллерийская академия,

Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Рассматривается математическая модель онкологического заболевания, в которой учитываются три компоненты: плотность делящихся (опухолевых) клеток, плотность нормальных (здоровых) клеток и плотность погибших (мертвых) клеток. В статье разработана нелинейная дискретная система третьего порядка, которая моделирует динамику онкологического заболевания и одновременно генерирует стратегию лечения. Для отыскания стратегии лечения онкологического заболевания используется принципиально новый подход математического моделирования, основанный на математических методах теории управления хаосом. Разработанная модель позволяет проводить анализ возможностей, способствующих преодолению онкологии и выводу лечения на устойчивую траекторию выздоровления. Полученную математическую модель можно использовать в качестве вспомогательного аналитического инструментария при лечении онкологических заболеваний.

Ключевые слова: онкологические заболевания, стратегия лечения, математическое моделирование, теория управления хаосом, нелинейные дискретные системы.

THREE-COMPONENT MATHEMATICAL MODEL OF ONCOLOGICAL DISEASE

Zvyagintsev A.I.

Doctor of Economics, PhD in Physical and Mathematical Sciences,
Mikhailovskaya Artillery Military Academy,
Saint Petersburg, Russia

Abstract

The article considers a mathematical model of an oncological disease, which takes into account three components: the density of dividing (tumor) cells, the density of normal (healthy) cells and the density of dead (dead) cells. The article develops a nonlinear discrete system of the third order, which models the dynamics of an oncological disease and simultaneously generates a treatment strategy. To find a treatment strategy for an oncological disease, a fundamentally new approach to mathematical modeling is used, based on mathematical methods of chaos control theory. The developed model allows for the analysis of possibilities that contribute to overcoming oncology and bringing treatment to a stable trajectory of recovery. The resulting mathematical model can be used as an auxiliary analytical tool in the treatment of oncological diseases.

Keywords: oncological diseases, treatment strategy, mathematical modeling, chaos control theory, nonlinear discrete systems.

Введение

Онкологические болезни остаются еще слабо изученными заболеваниями и являются одной из основных причин ранней смертности. В России около 15% всех смертей среди населения приходится на долю онкологических заболеваний. На лечение раковых заболеваний тратятся миллиарды долларов. На сегодняшний день известно, что рак – это не одна болезнь, а более двухсот разновидностей, причем каждая из них имеет свои симптомы, методы диагностики и лечения. Одним из характерных признаков рака является быстрое образование аномальных клеток, прорастающих за пределы своих обычных границ и способных проникать в близлежащие части тела и распространяться в другие органы. Злокачественные опухоли очень плохо поддаются лечению. Одним из подходов в поиске эффективного пути лечения является математическое моделирование.

Математические модели злокачественной опухоли, как правило, представляют собой задачу Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений. В моделях учитываются опухолевые, здоровые и погибшие клетки, питание, различные ингибирующие вещества, ответ иммунной системы. Существуют модели типа диффузия-адвекция-реакция, в которых опухоль рассматривается как система с распределенными параметрами.

С помощью современных методов лечения зачастую удается добиться полной ремиссии, избавить пациентов от симптомов и улучшить качество их жизни. Довольно часто онкологические заболевания удается доводить до состояния, близкого к хронической форме, что позволяет их успешно лечить при каждом рецидиве. При этом значительный вклад здесь вносит математическое моделирование, позволяющее описывать поведение клеток и органов до заболевания, при его развитии и в процессе лечения, обходясь без сложнейших и дорогостоящих наблюдений. При отыскании эффективных стратегий лечения широко применяется математическая теория оптимального управления [1—3].

В настоящей статье для отыскания эффективной стратегии лечения онкологических заболеваний используется принципиально новый подход математического моделирования, основанный на математических методах теории управления хаосом. Эти методы применялись при моделировании процесса преодоления пандемии COVID-19 [4,5].

Трехкомпонентная модель

В работах [6,7] для моделирования динамики онкологических заболеваний использовалась система дифференциальных уравнений третьего порядка:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = \mu_1 x(1-z) - \gamma_1 xz \\ \dfrac{dy}{dt} = \mu_2 y(1-y-z) - y(\gamma_2 x + \gamma_3 z) \\ \dfrac{dz}{dt} = (\gamma_1 xz + \gamma_2 xy + \gamma_3 yz)(1-z) \end{cases}$$

Здесь x — плотность делящихся (опухолевых) клеток, y — плотность нормальных (здоровых) клеток, z — плотность погибших (мертвых) клеток в момент времени t; параметры μ_1, μ_2, γ_1, γ_2, γ_3 — положительные константы, характеризующие скорости реакций взаимодействия клеток.

Рассмотрим дискретный аналог этой системы

$$\begin{cases} x_{j+1} = x_j + \mu_1 x_j\left(1-z_j\right) - \gamma_1 x_j z_j \\ y_{j+1} = y_j + \mu_2 y_j\left(1-y_j-z_j\right) - y_j(\gamma_2 x_j + \gamma_3 z_j) \\ z_j = z_j + \left(\gamma_1 x_j z_j + \gamma_2 x_j y_j + \gamma_3 y_j z_j\right)(1-z_j) \end{cases} \quad (1)$$

где j = 0,1,2,… Поскольку на практике контроль за протеканием болезни и взятие анализов осуществляется в дискретные моменты времени, то использование дискретной модели вполне целесообразно. Выбор значений параметров системы (1) представляет самостоятельную задачу и определяется конкретным видом ракового заболевания. В качестве примера будем использовать значения параметров из работы [6]

$$\mu_1 = 0{,}7;\ \mu_2 = 0{,}7;\ \gamma_1 = 0{,}4;\ \gamma_2 = 0{,}5;\ \gamma_3 = 0{,}3;$$

$$x_0 = 0{,}00001\ ; y_0 = 1\ ;\ z_0 = 0. \quad (2)$$

Начальные условия (2) подразумевают, что в начальный момент времени в функциональном пространстве нормальных клеток (погибшие клетки отсутствуют) возникает небольшое количество делящихся клеток, то есть происходит зарождение ракового заболевания (начальная стадия онкологии).

Рис. 1. Сценарий возникновения и развития онкологического заболевания (рис. автора)

На рисунке 1 представлено решение дискретной системы (1) с начальными условиями (2), которое демонстрирует динамику онкологического заболевания. Полученные графики отображают сценарий возникновения и развития онкологического заболевания со смертельным исходом.

С медицинской точки зрения наиболее сложной является запущенная стадия рака. Например, такому случаю соответствуют начальные условия (3), когда плотность погибших клеток достигла высокого уровня.

$$x_0 = 0{,}003\,;\, y_0 = 0{,}597\,;\; z_0 = 0{,}4. \qquad (3)$$

В качестве примера возьмем значения параметров из работы [7]

$$\mu_1 = 1{,}4;\ \mu_2 = 1{,}4;\ \gamma_1 = 0{,}2;\ \gamma_2 = 0{,}1;\ \gamma_3 = 0{,}2.$$

На рисунке 2 представлено решение дискретной системы (1) с начальными условиями (3), которое отображает динамику запущенного онкологического заболевания. Полученные графики показывают полное исчезновение нормальных клеток и их замену погибшими клетками.

Рис. 2. Динамика запущенного онкологического заболевания (рис. автора)

Сконструируем стратегию преодоления запущенного онкологического заболевания. С математической точки зрения отсутствие онкологии характеризуется состоянием, когда x_j=0 , y_j=1 и z_j=0. Подстановка значений x_j=0 , y_j=1, z_j=0 в правую часть (1) показывает, что (0;1;0) является стационарной (неподвижной) точкой системы (1). Следовательно, математическое моделирование стратегии лечения онкологического заболевания заключается в том, чтобы направлять решение системы (1) в стационарную точку. Для достижения этого необходимо в систему (1) ввести управление $U(j)=(u_1(j),\ u_2(j),\ u_3(j))$, которое способно любое решение системы (1) вывести на стационарную орбиту. С этой целью воспользуемся методами современной теории управления хаосом [8,9].

Введем обозначения

$$v_1(j) = x_j;\ v_2(j) = y_j;\ v_3(j) = z_j$$

и представим систему (6) в векторной форме:

$$v(j+1) = G\big(v(j)\big)\ ; j \in \{0, 1, 2, \dots\}\ , \qquad (4)$$

где

$$v(j) = \begin{pmatrix} v_1(j) \\ v_2(j) \\ v_3(j) \end{pmatrix};$$

$$G(v(j))=\begin{pmatrix} v_1(j)+\mu_1 v_1(j)\big(1-v_3(j)\big)-\gamma_1 v_1(j)v_3(j) \\ v_2(j)+\mu_2 v_2(j)\big(1-v_2(j)-v_3(j)\big)-v_2(j)(\gamma_2 v_1(j)+\gamma_3 v_3(j)) \\ v_3(j)+\big(\gamma_1 v_1(j)v_3(j)+\gamma_2 v_1(j)v_2(j)+\gamma_3 v_2(j)v_3(j)\big)(1-v_3(j)) \end{pmatrix}.$$

Покажем, что подавление онкологических заболеваний можно добиться за счет применения функции управления *U(j)* и использования модифицированной системы

$$v(j+1)=G\big(v(j)\big)+U(j);\, j\in\{0,1,2,\dots\}\,. \qquad (5)$$

Совершив линеаризацию системы (4) в окрестности неподвижной точки $v_{\#}$=(0;1;0) и затем применив метод Пирагаса [10], получим модифицированную систему (5), где *U(j)* является функцией управления, предназначенной для стабилизации поведения решений системы. На основании результатов работ [8,9] по стабилизации дискретных систем получается функция управления следующего вида:

$$U(j)=G(v_{\#})-G\big(v(j)\big)+B(v_{\#})[v(j)-v_{\#}]+Q(j)[v(j)-v(j-1)]. \qquad (6)$$

Здесь *Q(j)* – периодичная матрица, заданная формулой:

$$Q(j)=\begin{cases}\big(kE-B^2(v_{\#})\big)(B(v_{\#})-E)^{-1}, j=2n \\ O, j\neq 2n, n\in\{1,2,\dots\}\end{cases},$$

где $-1<k<1$, E – единичная матрица, O – нулевая матрица, $B(v_{\#})$ – матрица Якоби для вектор-функции G, $v_{\#}$ – неподвижная точка. Для рассматриваемой вектор-функции *G(v)* матрица Якоби имеет следующий вид:

$$B(v)=\begin{pmatrix} b_{11} & 0 & -(\mu_1+\gamma_1)v_1 \\ -\gamma_2 v_2 & b_{22} & -(\mu_2+\gamma_3)v_2 \\ b_{31} & b_{32} & b_{33}\end{pmatrix}$$

Здесь

$$b_{11}=1+\mu_1(1-v_3)-\gamma_1 v_3\,;\; b_{22}=1+\mu_2(1-2v_2-v_3)-\gamma_2 v_1-\gamma_3 v_3;$$
$$b_{31}=(\gamma_2 v_2+\gamma_1 v_3)(1-v_3);\; b_{32}=(\gamma_2 v_1+\gamma_3 v_3)(1-v_3);$$
$$b_{33}=1+(\gamma_1 v_1+\gamma_3 v_2)(1-2v_3)-\gamma_2 v_1 v_2.$$

Покажем, что для негативного онкологического сценария, полученного в результате решения задачи (1) и (3), модифицированная система (5) дает возможность моделировать преодоление ракового заболевания и последующий процесс выздоровления. Решив модифицированную систему (5) с начальными условиями (3), получаем сценарий преодоления онкологии, графически представленный на рисунке 3.

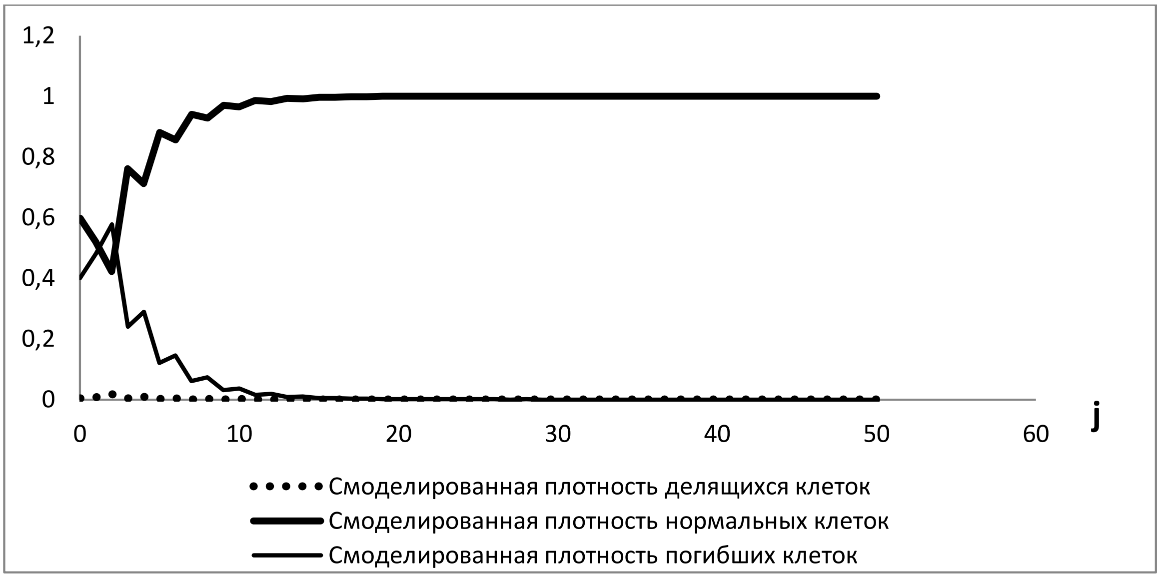

Рис. 3. Смоделированный сценарий преодоления онкологического заболевания (рис. автора)

Стратегию преодоления онкологического заболевания определяет функция управления $U(j)$, которая в явном виде задается аналитической формулой (6). Графическое изображение этой функции представлено на рисунке 4.

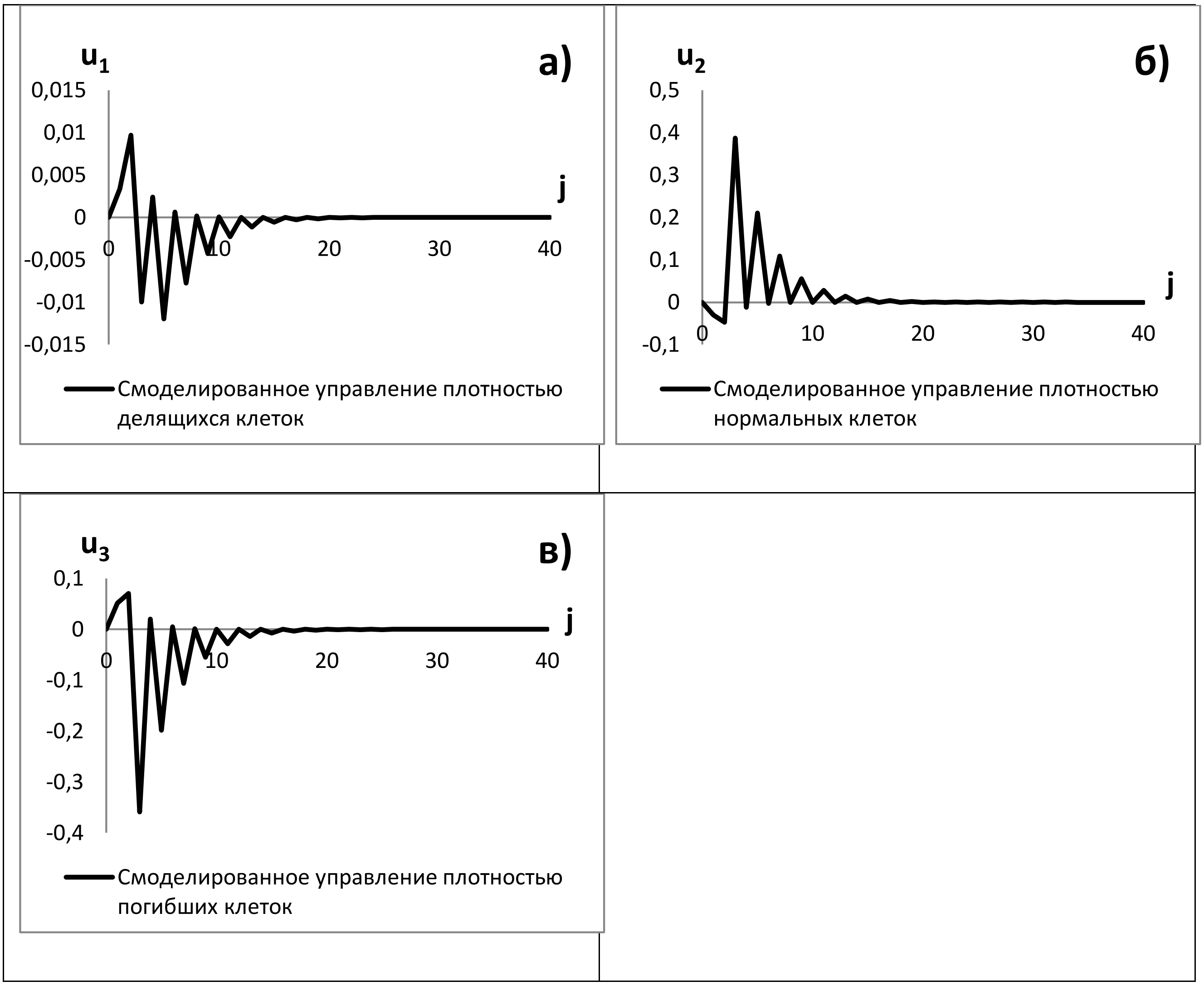

Рис. 4. Функция управления: а) плотностью делящихся клеток; б) плотностью нормальных клеток; в) плотностью погибших клеток (рис. автора)

Из рисунка 4 видно, что графики функции управления имеют импульсообразный характер с быстро затухающей амплитудой. Положительные значения функции управления определяют необходимость повышения плотности рассматриваемых клеток, а отрицательные значения требуют снижения плотности этих клеток. Таким образом, для успешной реализации смоделированного сценария выздоровления, изображенного на рисунке 3, необходимо наличие лекарств и медицинских процедур, способных в конкретные моменты времени в строго определенных размерах увеличивать или уменьшать плотности делящихся, нормальных и погибших клеток.

Заключение

В статье разработана нелинейная дискретная система, которая моделирует динамику онкологического заболевания и одновременно генерирует стратегию лечения. Полученная в явном виде математическая формула для управления $U(j)$ позволяет определять четкие сроки и необходимые объемы лечения. Рисунок 4 демонстрирует, что все операции, медицинские препараты и процедуры, направленные на лечение онкологии, должны осуществляться в точно определенные моменты времени и в строго нормированных объемах. Легко заметить, что смоделированная стратегия лечения онкологического заболевания аналогична иглотерапии, процедура которой заключается в том, чтобы точно ввести иглу в нужную точку на строго определенную глубину.

Разработанные в данной статье методы довольно удобны с практической точки зрения и легко адаптируются к текущим реалиям. Дискретная система (5) выполняет функцию имитационного моделирования и за счет варьирования параметров генерируют разнообразные сценарии. Полученная модель позволяет проводить анализ возможностей, способствующих преодолению онкологии и выводу лечения на устойчивую траекторию выздоровления. Таким образом, разработанная в статье математическая модель может служить вспомогательным аналитическим инструментарием при диагностике, анализе возможных последствий и лечении онкологических заболеваний. Для удобства использования этот инструментарий можно автоматизировать, поскольку все полученные формулы легко программируются.

В данной статье представлено развернутое содержание результатов, изложенных в тезисах доклада международной конференции [11].

Библиографический список

1. Todorov Y. A optimal strategies for leukemia therapy: a multi-objective approach / Y. Todorov, E. Fimmel, A.S. Bratus, Y.S. Semenov, F. Nuernberg // Russ. J. Numer. Anal. Math. Model. — 2011. — Vol. 26, no. 6. — P. 589–604.

2. Bratus A.S. Optimal control in a mathematical model for leukemia therapy with phase constraints / A.S. Bratus, A.S. Goncharov, I.T. Todorov // Moscow Univ. Comput. Math. Cybern. — 2012. — Vol. 36, no. 4. — P. 178–182.
3. Fimmel E. On optimal and suboptimal treatment strategies for a mathematical model of leukemia / E. Fimmel, Y.S. Semenov, A.S. Bratus // Math. Biosci. Eng. — 2013. — Vol. 10, no. 1. — P. 151–165.
4. Садовничий В.А. Математическое моделирование преодоления пандемии COVID-19 и восстановления экономического роста / В.А. Садовничий, А.А. Акаев, А.И. Звягинцев, А.И. Сарыгулов // Доклады РАН: Математика, информатика, процессы управления. — 2022. — Т.505. — №1. — С. 24-29.
5. Akaev A. Growth Recovery and COVID-19 Pandemic Model: Comparative Analysis for Selected Emerging Economies / A. Akaev, A.I. Zvjagintsev, A. Sarygulov, T. Devezas, A. Tick, Y. Ichkitidze // Mathematics. — 2022. — V.10, No19 (3654). — P. 1-18.
6. Жукова И.В. Математическая модель солидной опухоли / И.В. Жукова, Е.П. Колпак // Естественные и математические науки в современном мире. — 2013. — № 12. — С.18-25.
7. Жукова И.В. Математические модели злокачественной опухоли / И.В. Жукова, Е.П. Колпак // Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. — 2014. — Сер.10. — Вып.3. — С.5-18.
8. Леонов Г.А. Стабилизация по Пирагасу дискретных систем запаздывающей обратной связью с периодическим импульсным коэффициентом усиления / Г.А. Леонов, К.А. Звягинцева // Вестник СПбГУ. Серия 1. Математика. Механика. Астрономия. – 2015. – т. 2(60). – вып. 3. – С. 342-353.
9. Leonov G.A. Pyragas stabilization of discrete systems via delayed feedback with periodic control gain / G.A. Leonov, K.A. Zvyagintseva, O.A. Kuznetsova // IFAC-PapersOnLine. – 2016. – v. 49-14. – P. 56-61.
10. Pyragas K. Continuous control of chaos by self-controlling feedback / K.Pyragas // Physics Letters A. – 1992. – v. 170. – P. 421-428.

11. Zvyagintsev A.I. Mathematical three-component model of oncological disease / A.I. Zvjagintsev // International Scientific Conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration», Beijing, China, September 11. – 2024. –P. 131-135.

Оригинальность 80%